



Revisión Bibliográfica

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Faustino Pérez Hernández

Inhibidores enzimáticos de la angiotensina II (2da parte). Usos clínicos: actualidad y futuro.

Enzymatic inhibitors of angiotensin II (Part II). Clinical Uses: Present and future status.

Dr. Rodolfo Rodríguez Gómez¹, Dr. Orlando López de Castro García¹, Dr. Alexis Álvarez Plasencia¹, Dr. Ernesto Guevara Chaviano²

Especialista de 1^{er} grado en Medicina Interna ¹
Especialista de 1^{er} grado en MGI ²

RESUMEN

Se hace una revisión sobre los fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Se describen las clasificaciones y características farmacocinéticas de los mismos; así como sus mecanismos de acción, en particular: el efecto hemodinámico-hipotensor y el efecto sobre el riñón. Se actualiza el uso de dichos fármacos en la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca congestiva, así como sus interacciones farmacológicas y reacciones adversas. Además, se señalan algunos aspectos actuales relacionados con el uso de los mismos.

DeCS: ANGIOTENSIN - CONVERTING ENZYME INHIBITORS

SUMMARY

It was performed a review about the inhibitory medicines of the converting enzyme of angiotensin I. There were described the classifications and the pharmacokinetic characteristics of them as well as the acting mechanisms, particularly the hemodynamic -hypotensor effect and the effect upon the kidney. It was updated the use of such medicines in the arterial hypertension and the congestive cardiac insufficiency as well as their pharmacological interactions and adverse reactions. Some current aspects related to their use are also pointed out.

MeSH: INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

INTRODUCCIÓN

La angiotensina II es una sustancia con múltiples efectos en el organismo, dicha sustancia se produce por la acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), sobre la angiotensina I, y constituye el más potente vasoconstrictor fisiológico conocido, desempeñando un papel principal en el mantenimiento de la presión arterial.1-2

En 1970 se descubrió que en el veneno de la víbora “Bethrops Jaracaca” existía una sustancia con actividad hipotensora, en 1972 se aisló dicha sustancia, denominada Teprotide, y se demostró que su actividad hipotensora obedecía a su acción bloqueadora sobre la ECA. A partir de entonces se han realizado múltiples estudios, los cuales han llevado al desarrollo de diversas sustancias inhibitoras de la ECA (IECA), las cuales constituyen un valioso arsenal de fármacos hipotensores. Motiva la presente revisión el uso cada vez más frecuente de los IECA en el tratamiento de la hipertensión arterial.2-3

DESARROLLO

Los IECA han presentado un desarrollo impetuoso en los últimos años. En 1975 fue sintetizado el Captopril, en 1977 se publicó el primer reporte de este fármaco como un nuevo IECA sintético, y cuatro años más tarde el fármaco fue comercializado como prototipo de los IECA. Poco después fue comercializado el Enalapril y seguidamente, a finales de la década de 1980, el Lisinopril. En los años recientes se ha multiplicado la creación de estas sustancias.

Los IECA se encuentran actualmente entre los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, debido a su gran eficacia y escasos efectos secundarios. 2-3

Clasificación y Características Farmacocinéticas de los IECA.2-3

Los IECA se clasifican según diferentes criterios:

1. Según el orden de aparición en la práctica médica.
 - a. de primera generación: Captopril
 - b. de segunda generación: Enalapril
 - c. de tercera generación (reciente aparición): Lisinopril, Quinapril, Fosinopril, Perindopril y otros.
2. Según la estructura química:
 - a. Con grupo carboxilo: Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Quinapril y Benazepril.
 - b. Con grupo sulfidrilo: Captopril
 - c. Con grupo fosfodrilo: Fosinopril, Alacepril.

Las diferentes estructuras químicas presentan diferentes puntos de unión al zinc, puntos normalmente encontrados en la ECA. La unión a la enzima es altamente específica y con alto grado de afinidad, la especificidad y afinidad difieren entre las diferentes clases químicas, los que tienen grupo carboxilo se unen más débilmente a la enzima que aquellos con grupo sulfidrilo, por tanto, el Captopril es más potente que el Enalapril como IECA en ausencia de otras variables, pero el gran número de sitios de unión de la molécula de Enalapril lo hace 5 veces más potente que el Captopril.

3. Según la actividad del fármaco:
 - a. El grupo de los profármacos (que requiere la transformación a su metabolito activo). Enalapril, Ramipril, Quinapril, Benazepril y Fosinopril.
 - b. El grupo de los fármacos metabólicamente activos: Captopril y Lisinopril.

La formulación como profármacos se ha considerado que mejora la absorción y permite un inicio gradual de su acción debido a la necesidad de biotransformación a su forma activa.

4. Según la farmacocinética:
 - a. Los IECA de vida media corta:
 - Captopril.
 - Quinapril.
 - b. Los IECA de vida media larga:
 - Enalapril.
 - Lisinopril.

La eliminación de los IECA ocurre principalmente por el riñón, por lo que la dosis debe reajustarse en pacientes con deterioro de la función renal. La excepción de lo anterior es el Fosinopril que se elimina el 50% por la bilis y el restante 50% por el riñón lo que permite usarse sin reajuste de dosis.

A pesar de la vida media corta de algunos IECA como el Quinapril se consigue controlar la tensión arterial con una sola dosis debido a la alta afinidad tisular del fármaco.

5. Según la capacidad de unión tisular:

Existen algunos estudios experimentales que evidencian diferente capacidad de bloquear la ECA tisular según el tipo de fármaco y el tipo de órgano. En este sentido se ha planteado que el Benazepril, Quinapril y Perindopril tienen una alta afinidad tisular por la ECA.

Las diferencias químicas de los diferentes productos influyen en la distribución tisular, absorción, vías de eliminación y dosificación posterior. Debe señalarse que ciertos tipos de IECA a pesar de tener una vida media plasmática corta o intermedia presentan una duración de acción prolongada. Esto se debe a la mayor potencia de inhibición del SRA tisular; además hay evidencias experimentales que muestran una mayor correlación de la actividad hipotensora con la inhibición de la ECA a nivel tisular que con la inhibición a nivel plasmático.

Mecanismo de Acción de los IECA:

Se hace referencia específicamente, al efecto hemodinámico-hipotensor y al efecto sobre el riñón.

EFECTO HIPOTENSOR.3-4

El principal mecanismo implicado en dicho efecto se debe a la reducción de los niveles de angiotensina con la consiguiente disminución del efecto vasoconstrictor directo mediado por dicho péptido y el descenso de la resistencia vascular periférica. La magnitud del descenso de la tensión arterial se ha correlacionado en muchos estudios con el nivel de actividad de la renina plasmática basal, mientras que en otros trabajos publicados no se ha podido demostrar dicha asociación.

Existen otros mecanismos responsables del efecto hipotensor aunque con menor trascendencia. En primer lugar la disminución de la síntesis de aldosterona, con la natriuresis que produce, da lugar a una disminución del volumen plasmático y contribuye al efecto hipotensor. En segundo lugar el aumento de los niveles de bradiquinina por bloqueo de la ECA. La precalicreina es convertida en la enzima activa de la calicreina por la acción de algunas sustancias como el factor X y XII de la coagulación, y dicha enzima permite obtener el compuesto activo bradiquinina desde el sustrato kininógeno.

La bradiquinina es inactivada por la kinasa I y la ECA, ella induce vasodilatación sistémica y también puede producir broncoconstricción y estimular las fibras vagales aferentes. Se ha

observado que la inhibición en la degradación de la bradiquinina contribuye al efecto hipotensor de los IECA. Esta sustancia puede incrementar la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas vasodilatadoras (PgE-2 y Pgl-2) particularmente en el músculo liso vascular y células medulares renales.

En pacientes con función cardíaca estable el efecto hipotensor de los IECA se produce sin cambios en la frecuencia y el gasto cardíaco. A diferencia de otros vasodilatadores no producen taquicardia debido a un ajuste en el mecanismo de los barorreceptores. Por el contrario, en pacientes hipertensos y/o con insuficiencia cardíaca la disminución de la pre y la postcarga son responsables de la mejoría de los parámetros hemodinámicos cardíacos como el aumento del gasto cardíaco, aumento de la fracción de eyección ventricular y la disminución de la frecuencia cardíaca. Dentro del efecto hipotensor de los IECA hay que destacar su efecto sobre el SRA tisular. Se ha visto que las acciones cardiovasculares de estos fármacos se correlacionan mejor con la inhibición de este sistema. Esto explica por qué la duración del efecto hipotensor de los IECA es mayor que la recuperación de la ECA sérica y también permite entender el efecto terapéutico prolongado de algunos de estos fármacos a pesar de tener una vida media plasmática relativamente corta (Fosinopril, Perindopril, Quinapril y Cilazapril).

Además del efecto hipotensor algunos trabajos sugieren un enlentecimiento, incluso una mejoría, de la proliferación de la pared vascular secundaria a la hipertensión, relacionando dicho efecto con la inhibición del SRA tisular.

EFFECTOS SOBRE EL RIÑÓN: 5-9

Los efectos renales de los IECA se ejercen fundamentalmente sobre la hemodinámica renal. El Captopril incrementa de forma aislada el filtrado glomerular de las nefronas yuxtaglomerulares, pero no las corticales. En sujetos normotensos el efecto de los IECA depende fundamentalmente del volumen intravascular. Estos individuos sometidos a una dieta normal o alta en sal presentan pocos efectos en la presión arterial y en la hemodinámica renal, en cambio si consumen escasa cantidad de sal se produce una disminución de la resistencia vascular renal mientras que el filtrado glomerular desciende proporcionalmente y se produce así un descenso de la fracción de filtración. En pacientes hipertensos existe un aumento de la resistencia vascular renal y un descenso del flujo sanguíneo renal.

Los IECA producen un descenso de las resistencias vasculares y un incremento en el flujo sanguíneo renal acompañado de un aumento en el filtrado glomerular, dicho aumento no se produce cuando se administran otros tipos de vasodilatadores. El aumento en el flujo sanguíneo renal tras los IECA se ha correlacionado en algunos estudios con el nivel de renina plasmática renal.

No todos los IECA producen los mismos cambios en la hemodinámica renal. Esto es debido a diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y grado de inhibición de la SRA tisular. Por ejemplo el Lisinopril no ejerce cambios en la hemodinámica renal a corto plazo. Se cree que el efecto a corto plazo de los IECA se correlaciona con el nivel basal de actividad de la renina plasmática mientras que el efecto a largo plazo se correlaciona principalmente con los niveles de renina-angiotensina tisular.

a) Efectos tubulares:

Los IECA producen natriuresis tanto en situaciones de renina basal elevada como disminuida. El mecanismo es multifactorial. En primer lugar el descenso de la secreción de aldosterona disminuye la reabsorción de sodio en el túbulo colector. En segundo lugar la angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, de forma que con los IECA al descender los niveles de angiotensina II se pierde dicho mecanismo. En tercer lugar, los IECA

producen un aumento en el flujo sanguíneo renal con la cual disminuye la presión oncótica y se produce el gradiente de presión hidrostática que favorece la reabsorción de sodio. Por último, los IECA aumentan la síntesis de prostaglandinas E-2 y aumentan los niveles de bradiquinina que poseen un efecto natriurético y diurético. Hay que destacar que el Enalapril no estimula la producción de prostaglandina E-2 pero sí produce natriuresis.

Los IECA también producen una inhibición del efecto osmótico de la hormona ADH en el túbulo colector, de esta forma se puede corregir la hiponatremia de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Por último los IECA pueden producir hiperkaliemia debido a una disminución en la excreción de potasio mediada por el descenso de los niveles de aldosterona. Hay que destacar que prácticamente este efecto es poco frecuente y sólo se observan en algunos casos de insuficiencia renal con el uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio o en situaciones de acidosis tubular renal.

b) Efectos sobre la función renal:

Ya se ha comentado el aumento del filtrado glomerular que se produce en pacientes hipertensos. Sin embargo en ciertas ocasiones se puede producir un deterioro agudo de la función renal. Principalmente esto ocurre cuando se usan ACE inhibidores en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o unilateral con riñón único o situaciones asociadas con depleción de volumen (uso de diurético, depleción de sal). En estas situaciones el filtrado glomerular depende estrechamente de la vasoconstricción arteriolar eferente mediada por la angiotensina II. La utilización de IECA produce una vasodilatación de la arteriola eferente y consecuentemente una disminución del filtrado glomerular. En general esta insuficiencia renal aguda es reversible con la discontinuación del tratamiento pero se reportan casos de daño irreversible.

c) Efecto renoprotector de los IECA.

Se refiere a su utilización y eficiencia en tres situaciones:

1. Enlentecimiento en la progresión de la Insuficiencia Renal Crónica.

El nivel de progresión de la Insuficiencia Renal Crónica depende de varios factores de los cuales el más importante es el control de la presión arterial.

Existen otros factores que también debemos controlar como son la hiperlipidemia, la hiperfiltración glomerular y en la ingesta proteica. La tensión arterial excesiva transmitida al glomerulo produce una elevación en la presión intraglomerular aumentando la filtración y favoreciendo al desarrollo de esclerosis glomerular.

2. A nivel glomerular la angiotensina II produce:

- Aumento en la presión intraglomerular a través de un efecto vasoconstrictor predominante a nivel de las arteriolas eferentes.
- Aumento del atrapamiento mesangial de macromoléculas.
- Aumento de la mitogénesis en las células mesangiales.

Los IECA junto con los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II han demostrado ser superiores a los demás antihipertensivos para revertir la proteinuria y retardar el daño de la función renal.

Al disminuir los niveles de angiotensina II los IECA producen una disminución de la presión intraglomerular y una menor intensidad del efecto de las células mesangiales. De esta forma se consigue enlentecer el deterioro de la función renal.

Disminución de la proteinuria. La proteinuria nefrótica continuada constituye un factor de mal pronóstico en la progresión hacia la insuficiencia renal. La disminución o desaparición de la proteinuria mejora el pronóstico de cualquier enfermedad renal.

Los IECA producen disminución de la proteinuria mediante la alteración de la hemodinámica glomerular. Recientemente se ha demostrado que el Captopril es más efectivo en la reducción de la proteinuria de rango nefrótico cuando el nivel de albúmina plasmática es normal, mientras que en pacientes con síndrome nefrótico establecido e hipoalbuminemia, la reducción de la proteinuria es mucho menor.

3. Enlentecimiento de la progresión de la nefropatía diabética.

La utilización de los IECA en pacientes diabéticos hipertensos con nefropatía diabética ha demostrado reducir la progresión del deterioro de la función renal y disminuye la proteinuria. El mecanismo se debe a una alteración en la hemodinámica glomerular que produce una disminución en la presión intraglomerular con disminución de la hiperfiltración y enlentecimiento del deterioro de la función renal mediado por la glomeruloesclerosis.

Se ha señalado que el captopril produce una caída del filtrado glomerular sin descenso del flujo sanguíneo renal. El mecanismo se debe a que en el riñón estenótico el filtrado glomerular se hace dependiente de la vasoconstricción arteriolar eferente mediada por la angiotensina II.

4. Efecto sobre el sistema nervioso central y periférico

Estos efectos son controversiales.

1.
 1. Disminuye la liberación de norepinefrina a nivel presináptico
 2. Disminuye la biosíntesis de norepinefrina .
 3. Inhibición en la entrada de epinefrina.
 4. Disminuyen las catecolaminas circulantes.

Señalamos de forma general que todos los IECA revisados tienen en común una cadena de 2-metilpropanolol l-prolina que bloquea el sitio activo de la enzima convertidora de la angiotensina. Esto explica el mecanismo fundamental de estos fármacos.

Usos clínicos de los IECA.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA):3-4, 10-16

Inicialmente se utilizaban estos fármacos solamente en la HTA severa o refractaria. Actualmente están reconocidos como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA leve o moderada. Esto se debe a que se utilizan en dosis bajas, poseen pocos efectos colaterales. Tienen una eficacia clínica superior a otros fármacos conocidos y apenas tienen repercusión sobre otras patologías orgánicas asociadas.

La utilización como monoterapia en el tratamiento de la HTA leve o moderada consigue una reducción significativa de la tensión arterial hasta en el 75% de los casos. Los pacientes con niveles elevados de renina responden de forma más energética, especialmente en la HTA renovascular. En las enfermedades del tejido conectivo que cursan con HTA, insuficiencia renal e hiperreninismo se produce una excelente respuesta.

Los pacientes de raza negra responden menos que los de raza blanca sin que se pueda precisar exactamente la causa.

La utilización de una sola dosis diaria de la mayoría de estos fármacos ha logrado una mayor adherencia al tratamiento.

La adición de un diurético a dosis bajas aumenta la eficacia hipotensora de los IECA, consiguiendo normalizar la tensión arterial de un 25% adicional de pacientes con HTA leve o moderada, esta asociación es más efectiva que cuando se elevan las dosis de IECA.

La utilización simultánea de los antagonistas del calcio también aumenta el efecto hipotensor. El uso concomitante con b-bloqueadores es más eficaz que la hidralazina.

En situaciones de crisis hipertensiva el captopril por vía sublingual ha demostrado ser eficaz a los 15 minutos de su administración.

La gran ventaja que representa actualmente la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la HTA es la no interferencia con determinadas patologías asociadas. No se presenta ninguna repercusión desfavorable en pacientes con claudicación intermitente, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus o hiperlipidemia. El Ramipril fue usado por seis meses en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada, hiperinsulinemia e hipertrofia ventricular izquierda causada por la HTA con una reducción significativa de los niveles de tensión arterial, insulinemia y del índice de masa ventricular izquierda.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC):8, 11, 14,16-22

La ICC ha sido reconocida como un síndrome que si resulta intratable, induce cambios compensatorios que explican su fisiopatología. La reducción del gasto cardiaco da lugar a una estimulación del Sistema Nervioso Simpático y del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. En un intento por incrementar el volumen sanguíneo total y gasto cardiaco estos pacientes pueden experimentar una retención excesiva del sodio, un incremento del volumen sanguíneo de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial.

Los IECA interrumpen el ciclo de la ICC por el bloqueo de la vasoconstricción inducida normalmente por la angiotensina II y el bloqueo de la retención de sodio y agua normalmente inducida por la Aldosterona.

Los IECA son también capaces de disminuir la presión sanguínea capilar, incrementar el gasto cardiaco, incrementar el volumen de eyección y disminuir la secreción de norepinefrina y vasopresina. 20 - 22

Todos estos efectos hemodinámicos y hormonales producen cambios beneficiosos mejorando la función ventricular en los pacientes con ICC. 23

Interacciones Farmacológicas.12, 17

- Diuréticos: Se describen episodios de hipotensión con el uso concomitante de diuréticos, especialmente en pacientes con dietas hiposódicas o régimen de hemodiálisis. Se recomienda suspender los diuréticos 2 ó 3 días antes de comenzar el tratamiento con los IECA.
- Potasio: Suplementos de potasio o el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio está relativamente contraindicado. La inhibición de la aldosterona trae como consecuencia un incremento del potasio sérico.

- Anti-inflamatorios no esteroideos: Los anti-inflamatorios no esteroideos, a través de la inhibición renal de prostaglandinas endógenas, pueden atenuar el efecto hipotensor de los IECA. Esto se ha visto especialmente con la indometacina, fenilbutazona y la aspirina. Los farmacéuticos han recomendado el uso de acetaminofen en los pacientes que usan IECA y requieren usar analgésicos.
- Litio: Se ha observado elevación de los niveles séricos y signos de intoxicación por litio cuando se han usado de forma conjunta. Se recomienda usar con cuidado y cuantificar los niveles séricos de litio de forma periódica.
- Fármacos que producen liberación de renina: Los antihipertensivos que activan la liberación de renina (ej.: tiacidas) potencian el efecto de los IECA.
- Hipoglicemiantes: El uso de los IECA favorece la acción de los hipoglicemiantes.
- Fármacos que afectan la actividad simpática: estos fármacos (ej.: bloqueadores β -adrenérgicos) potencian la actividad hipotensora de los IECA.
- Anestésicos: Con el uso de anestésicos generales se ha descrito hipotensión severa que ha requerido administrar volumen e incluso administrar angiotensina II.
- Hiposensibilizantes: En el tratamiento concomitante de IECA e hiposensibilizantes contra el veneno de abejas y avispas se ha descrito casos de anafilaxia y reacciones anafilactoides que en ocasiones han sido graves.

Reacciones Adversas.4, 9, 13, 22-28

- a. Efectos relacionados con la inhibición de la ECA (efecto clásico): Edema angioneurótico, tos, hipotensión, hiperpotasemia y lesión renal.
- b. Efectos no relacionados con la inhibición de la ACE: Erupción cutánea, trastornos del gusto y supresión de médula ósea.
- c. Se han descrito más de 50 casos de fetos con insuficiencia renal, deformidades faciales y del cráneo, hijos de madres que usaban estos fármacos en segundo y tercer trimestre del embarazo.

Efectos más frecuentes:

- S.N.C.: Mareos, cefalea, fatiga, astenia.
- Piel: Rash maculopapuloso a menudo con prurito y algunas veces con fiebre, artralgias y eosinofilia, raras veces urticariforme. Aparece frecuentemente en las primeras semanas del tratamiento y desaparece con la reducción de la dosis incluso sin modificar el tratamiento.
- Cardiovasculares: HTA. También se han observado taquicardia, palpitaciones y precordialgia. Se describen casos de Infarto Miocárdico Agudo y angina asociados a hipotensión severa.
- Gastrointestinal: Disgeusia reversible que generalmente se autolimita a 2-3 meses aunque se continúe la administración del fármaco. Se ha visto casos de pérdida importante de peso asociada a los trastornos del gusto. Otros efectos adversos son náuseas, vómitos, diarreas, pancreatitis, glositis, íleo paralítico, insuficiencia hepática, íctero.
- Respiratorio: Tos seca por broncoespasmo, neumonitis eosinofílica, rinitis.
- Hematológicas: Neutropenia, especialmente en pacientes bajo régimen inmunosupresor, uso de corticoesteroides sistémicos y alopurinol.
- Sistema Osteo Mio Articular: Calambres, mialgias, miastenia.
- Tejido Celular Subcutáneo: Se describen casos de angioedema que interesa cara, miembros superiores, manos, labios, lengua, glotis y laringe. En ocasiones la toma de las vías aéreas superiores ha sido fatal.

Aspectos actuales en el uso de los IECA:4, 9, 12, 17

- Se sugiere que para cambiar de diurético a IECA, se debe suspenderse el tratamiento diurético tres días antes de iniciar el nuevo tratamiento.

- La tendencia actual está dirigida, más que a desarrollar nuevos IECA a lograr nuevas combinaciones con grupos farmacológicos como los bloqueadores de los receptores de la Angiotensina II. La adición de bloqueadores de la Angiotensina II al tratamiento, es más efectivo para el bloqueo del sistema renina-angiotensina que con los IECA solos.
- La combinación de IECA más bloqueadores de los receptores de la angiotensina II juega un papel importante en el tratamiento de la ICC. Esta combinación preserva la potenciación de la bradiquinina que ofrecen los IECA.
- Las combinaciones de IECA más Losartán y Valsartán han disminuido considerablemente la morbi-mortalidad por infarto agudo del miocardio.¹⁹
- Desde hace varios años se están utilizando algunos fármacos que son combinaciones de IECA y diuréticos con su doble efecto hipotensor. Actúan de dos maneras diferentes y complementarias, inhibiendo la ECA y reduciendo el volumen plasmático.
- En el tratamiento de la HTA a corto plazo en pacientes con disfunción ventricular izquierda posterior a infarto agudo del miocardio, el Trandolapril (0.5 mg/día) fue mejor tolerado que el Captopril (6.25 mg/día) pues el segundo disminuye la tensión arterial de forma más brusca que el primero. Usualmente se prefiere el Captopril en la fase aguda para el manejo de la hipertensión pues su efecto pico aparece temprano (\pm 2 horas) en comparación con el Trandolapril (\pm 7 horas) pero debe tenerse en cuenta que aumenta el riesgo de hipotensión.
- Aunque no se ha establecido el mecanismo se ha visto que en pacientes que se han sometido a hemodiálisis con membranas de alto flujo de sulfato-metil-policrilonitrilo (ej.: AN 69), la hemofiltración o la LDL-aféresis y han estado bajo tratamiento con IECA se pueden presentar reacciones anafilácticas o anafilactoides incluyendo el shock grave con peligro para la vida.
- Se ha encontrado fetotoxicidad y teratogénesis en el embarazo cuando se han usado en el segundo o tercer trimestre, no así durante el primero, además pueden encontrarse en la leche materna por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia. De ser imprescindible su uso en estas condiciones se le informará a la embarazada de los riesgos que corre.¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton, AC. Regulación del volumen de sangre, volumen del líquido extracelular y la composición del líquido extracelular por los riñones y por el mecanismo de la sed. Tratado de Fisiología Médica. 1era Edic. Cubana, t1. Cap. 36, 1984.
2. Gums JG. Use of ACE Inhibitors in the treatment of cardiovascular disease. American Pharmacy 1992;32(6):187-92.
3. Gordon HW. Converting Enzyme Inhibitors in Treatment of Hipertension New Engl J Med. 1988;319:1517-23.
4. Croog HL et al. The effects of antihypertensive therapy in the quality of life. New Engl J Med. 1986;314:1657-64.
5. Brenner BM. The kidney: therapeutic implications of angiotensin converting enzyme inhibition. Am J Hypertens. 1988;1:331-3.
6. Moises V et. al. Tritace mejora la hemodinámica renal en pacientes hipertensos con deterioro de la función renal. Lancet 1989;1:846-51
7. Ramsen GV. et. al. The effect of Captopril in autonomic reflexes in human hypertension. Journal of Hypertension. 1985;3(11):111-5.
8. Paskev M, et. al. Role of neurohormonal mechanism in determining survival in patients with severe chronic heart failure. Circulation 1987;75(4): 89-92.
9. Fregoso PJ. Impacto del tratamiento antihipertensivo sobre los órganos blanco. Arch Cardiol Mex 2002;72(supl 1):58-63.
10. Rodríguez CFE. Tratamiento farmacológico del paciente con hipertensión arterial. Parámetros a considerar para escoger una estrategia terapéutica. Arch Cardiol Mex 2002;72(supl 1):177-81.

11. Linz W. et.al. Tritace en la reducción de la hipertrofia miocárdica. Clin & Exper. Hipertrophy & practice. 1989;11(7):1325-50.
12. Anthony, A., et. al. Synergetic effect on reduction blood pressure with coadministration of a renin inhibitor Cp-80-794 and the angiotensin enzyme inhibitor Captopril "Journal of Card. Pharmacology. 1992;20:75-82.
13. Cardona-Muñoz EG et al. Efecto del Ramipril sobre el cociente glucosa/insulina y el índice de masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial leve a moderada. Arch Cardiol Mex. 2003;73(1):24-30.
14. Pfeiffer MA, Lamas CA. Effect of Captopril in progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. New Engl Journal Med. 1988; 319:1524-29.
15. Sharpe N et.al. Left ventricular dysfunction in asymptomatic patients: effects of Captopril and Furosemide. Circulation 1987;76(4):403-8.
16. Chuquiure VE. La insuficiencia cardíaca en el infarto agudo del miocardio. Arch Cardiol Mex. 2002;72(supl 1):52-7.
17. Carson PE. Rationale for the use of combination of ACE-I/ AT2 Renin Blockers therapy in heart failure. Am Heart J. 2000;140(1):361-6.
18. González García VM, Fernández Machín LM, Ruibal León AJ, Duran Torres G. Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina. Revisión de estudios multicétricos. Rev Cub Med 2002; 41 (5).
19. Jay N. And Gianni T: A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345 (23): 1667-75.
20. Baruch L, Anad I, Cohen IS, Ziesche S, Judd D, Cohn JN; Augmented short and long term hemodynamic and hormonal effects of an Angiotensin Receptor Blocker Added to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Patients with Heart Failure.Circulation 2003; 99: 2658-64.
21. Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II- forming pathways in normal and failing human hearts Cir Res 1990; 66: 883-90.
22. Okunishi H, Oka Y, Shiota N, Kawamoto T, Song K, Miyazaki M. Marked species difference in the vascular angiotensin II formig pathways: human vs rodents, Jpn J Pharmacol 1993; 62: 207-10.
23. Balcells E, Meng QC, Johnson WH, Oparil S, Dell'Italia LJ. Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and spicies considerations. Am J Physiol 2002; 273: H 1769-74.
24. Granger CB, Ertl G, Kuch J, Maggioni AP, Mc Murray J, Raileau JL, Stevenson LW, Swedberg K, Young J,. Randomized trial of Candesartan cilexetil in the treatment of patients with congestive heart failure and history of intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors. Am Heart J 2000; 139 (4): 609-17.
25. Halta E, Maruyama R, Marshall ST, Imamura M, Levi R. Bradyquinin promotes ischemic norepinephrine release in human hearts. J Pharmacol Exp Ther 2001; 288:919-27.
26. Pylypchuck GB. ACE inhibitor versus Angiotensin II blocker induced cough and angioedema. Ann Pharmacother 1998; 32: 1060-6.
27. Michael A, Moore MD. Drugs that Interrupt the Renin- Angiotensin System Should be among the Preferred Initial Drugs to Treat Hypertension. J Invasive Cardiol 2003;5 (2): 137-44.
28. Michael T, Catherine D, Mckelvie RS. The role of Angiotensin II Receptor Blockers in the treatment of Heart Failure Patients CHF 2003; 9(1):29-34.